

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 060 731 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
20.12.2000 Bulletin 2000/51

(51) Int Cl.7: **A61K 6/033**, A61L 27/12

(21) Numéro de dépôt: **99630053.9**

(22) Date de dépôt: **18.06.1999**

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(72) Inventeurs:
• **Moulin, Jean**
3644 Kayl (LU)
• **Munting, Evrard**
1390 Biez (BE)

(71) Demandeur: **Bone & Joint Research S.A.**
3644 Kayl (LU)

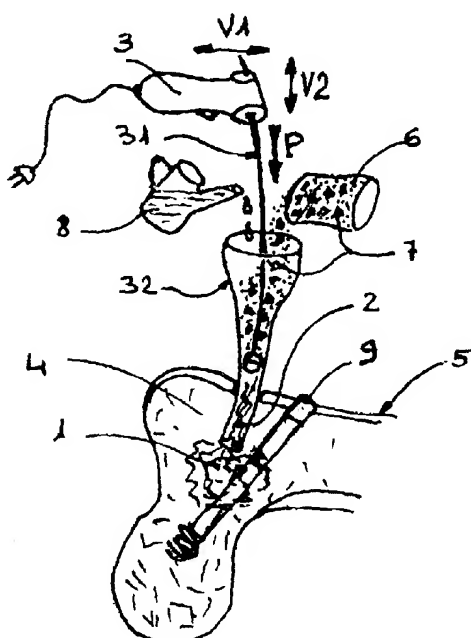
(74) Mandataire: **Schmitz, Jean-Marie et al**
Denmeyer & Associates S.A.,
P.O. Box 1502
1015 Luxembourg (LU)

(54) **Matériau de comblement bio-actif, procédé d'utilisation de ce matériau et appareil pour la mise en oeuvre du procédé**

(57) Pâte de comblement (1) bio-active comprenant une poudre (6) de liant hydraulique phosphocalcique et des granulés (7) d'hydroxyapatite ou de fluoroapatite à structure cristalline de préférence hexagonale stoechiométrique de taille entre 10 et 2000 microns mélangés dans une faible quantité de liquide réactif (8). L'invention

concerne également un procédé d'introduction de la pâte de comblement bio-active pour le remplissage de cavités ou d'espaces pour assurer le renfort, la réparation par fusion de tissus dentaires ou osseux ou la stabilisation d'un implant ainsi qu'une installation pour la mise en oeuvre du procédé.

Figure 1



Description

[0001] La présente invention concerne un matériau de comblement bio-actif, un procédé d'utilisation de ce matériau et des appareils pour la mise en oeuvre du procédé.

[0002] La pâte de comblement bio-active selon l'invention comprend un liant hydraulique phosphocalcique, des grains d'hydroxyapatite de taille choisie entre 10 et 2000 μm (microns) selon les propriétés recherchées, et un liquide réactif biocompatible de préférence aqueux, dont la viscosité peut être réduite et rendue fluide par un procédé et appareil vibratoire, afin de permettre le remplissage de cavités ou d'espaces, en vue de leur comblement pour assurer le renfort, la réparation par fusion des tissus dentaires ou osseux, par exemple, ou encore la stabilisation d'un implant, après durcissement de ladite pâte in situ.

[0003] Comme domaines d'applications et d'utilisations de la pâte de comblement selon l'invention on peut citer, sans être limité à ceux-ci: les implants chirurgicaux, dentaires, vétérinaires; ostéoporose, tumeurs, fractures, arthroplasties, révisions, réparation, renfort, comblement, des tissus osseux; arthrodèse d'espaces articulaires dégénératifs, scellements, ancrages, ostéo-induction, ostéo-conduction, greffes, fusion.

[0004] Les substances permettant le comblement de cavités osseuses existent sous deux familles génériques selon leur mode de mise en oeuvre:

- Des ciments polymères ou des résines, à effet de durcissement.
- Des granulés ou des blocs à tailler, à effet d'intégration cellulaire.

[0005] 1/ Les ciments utilisés en implantologie sont dérivés des composites dentaires obtenus par mélange d'une poudre de résine de synthèse et d'un durcisseur plus ou moins liquide. Outre leur réaction exothermique qui nécrose les tissus périphériques pendant la phase de durcissement, la toxicité des solvants permettant la prise est une cause importante et bien documentée de risque per-opératoire.

[0006] Les résines thermodurcissables, ou polymérisant sous l'action des ultra violets sont impossibles à mettre en oeuvre en milieu chirurgical stérile.

[0007] De plus ces ciments de synthèse de par leur composition chimique relativement inerte, s'ils sont tolérés par l'os et les tissus vivants, ne peuvent prétendre participer à leur régénération ou leur réparation.

[0008] 2/ Les granulés utilisés pour combler les cavités osseuses sont de deux types:

[0009] - soit inertes, comme les céramiques d'alumine, donc associés à de l'os de greffe de préférence autogène.

[0010] - soit bio-actifs car leur composition est proche de la phase minérale de l'os et sont reconnus par les cellules ostéogènes. Sous forme de granulés, ils s'in-

corporent lentement par colonisation et résorption, au détriment de leur résistance mécanique. Sous forme de blocs, ils offrent une meilleure tenue mécanique dans le temps, mais au détriment d'une intégration médiocre principalement périphérique.

[0011] Dans tous les cas ces matériaux bio-actifs, blocs ou granulés, ne peuvent assurer une stabilité immédiate et nécessitent une immobilisation complémentaire, le temps de leur assimilation par l'organisme.

[0012] Le EP-A-0 422 719 décrit un biomatériau de comblement osseux ou dentaire à base d'apatite, à base de phosphate de calcium oxygéné ayant une structure apatique qui possède des espèces oxygénées à des degrés d'oxydation supérieurs ou égaux à - 2.

[0013] Le EP-A-0 401 793 décrit un matériau de remplacement de tissus durs vivants comprenant un matériau céramique contenant du CaO et SiO_2 comme constituants principaux et facultativement du MgO et ne contient pas de phosphate de calcium.

[0014] Le FR-A-2 684 003 décrit un matériau implantable bio-dégradable constitué par un mélange d'hydroxyapatite ou d'apatite contenant d'autres phosphates de calcium ou de la chaux qui mélangés avec de l'acide lactique et de l'eau donne une pâte malléable qui durcit par la suite. Un mélange gélatine-apatite-glycérol-eau donne par traitement à basse pression une éponge osseuse de densité et dureté variables.

[0015] Le EP-A-0 564 369 décrit un matériau pour prothèse osseuse biorésorbable, contenant des particules de carbonate de calcium, provenant par exemple de squelette de corail, dispersées au sein d'une matrice polymère, lesdites particules ayant des dimensions inférieures à 1 mm et représentant de 40 à 70% du poids total, et ledit polymère étant un polymère biorésorbable.

[0016] Le EP-A-0 417 018 divulgue un matériau bio-réactif du type verre ou verre partiellement cristallisé, pour prothèse osseuse ou implant dentaire, qui contient en % poids, 5 à 14 de Na_2O , 0 à 12% de P_2O_5 , 49 à 57% de SiO_2 , le solde étant constitué d'au plus 33% d'un mélange de CaO et CaF_2 , ce dernier étant compris entre 0,5 et 7%.

[0017] Le FR-A-2 693 716 décrit un procédé d'obtention d'hydroxyapatite phosphocalcique (HAP). Ce procédé consiste à mélanger, sous forme de poudre, un phosphate monocalcique (MCP), un phosphate tricalcique (TCP) et un phosphate tétracalcique (TTCP), et à faire réagir le mélange avec de l'eau en présence d'un glycérophosphate soluble dans l'eau, en particulier glycérophosphate de sodium (NaGP). Le procédé de l'invention permet d'obtenir une hydroxyapatite stœchiométrique ou quasi stœchiométrique, avec des temps de prise modulables compatibles avec une utilisation chirurgicale, en comblement en particulier.

[0018] Le propos de l'invention est de permettre la mise en place dans les cavités osseuses d'accès difficile et par une incision minimale ou si possible en percutané par un procédé arthroscopique, d'une pâte de comblement comprenant une poudre et des granulés mélangés

dans une faible quantité de liquide réactif, dont la forte viscosité associée à la présence de grains rend l'injection impossible sans l'action d'ondes vibratoires dont la longueur ou fréquence sont choisies selon les proportions du mélange ; ladite pâte présente une composition physico-chimique permettant son durcissement en présence des fluides biologiques et reproduisant sensiblement la phase minérale de l'os afin de permettre son ostéo-intégration. Le pâte de comblement bio-active de la présente invention est décrite dans la revendication 1.

[0019] Le procédé d'application de la pâte de comblement bio-active de la présente invention est décrit dans la revendication 7.

[0020] L'appareil pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention et décrit dans la revendication 8.

[0021] Pour que l'invention puisse être mieux comprise, référence est faite aux dessins, dans lesquels:

- la figure 1 représente une installation pour le remplissage d'une cavité dans un os par la pâte de comblement selon la présente invention.
- la figure 2 représente un autre mode de réalisation pour le remplissage d'une cavité dans un os par la pâte de comblement selon la présente invention.
- la figure 3 représente encore un troisième mode de réalisation pour le remplissage d'une cavité dans un os par la pâte de comblement selon la présente invention.
- la figure 4 représente un quatrième mode de réalisation pour le remplissage d'une cavité dans un os par la pâte de comblement selon la présente invention.

[0022] La pâte de comblement (1) bio-active de la présente invention est obtenue par le mélange d'un matériau bio-actif de synthèse comprenant un liant hydraulique phosphocalcique sous forme de poudre (6) et des grains d'hydroxyapatite (7), ou encore de fluoroapatite, à structure cristalline de préférence hexagonale stoechiométrique donc faiblement résorbables, de taille choisie entre 10 et 2000 µm (microns) selon les propriétés recherchées, dans un liquide réactif initiateur de prise (8), de manière à former un ciment à prise en milieu aqueux dont les propriétés mécaniques en compression sont renforcées et maintenues pendant son assimilation par l'organisme, grâce à la présence desdits grains (7).

[0023] Les grains d'hydroxyapatite (7) ou de fluoroapatite, constituant les éléments durs, faiblement résorbables peuvent être composés de cristaux de préférence orientés de manière allongée sous forme par exemple d'aiguilles, pleines ou creuses, réalisant l'armature dudit ciment. Le liant hydraulique phosphocalcique sous forme de poudre (6) est réalisé de préférence par assemblage de petits cristaux de 1 à 100 nanomètres, ledit assemblage présentant une micro porosité comprise entre 10 et 20000 nanomètres, afin de faciliter la circulation du liquide réactif de prise (8) pendant la phase de durcissement, puis la circulation des fluides biologiques

pendant la phase de résorption permettant d'obtenir leur saturation déclenchant la précipitation d'apatites non stoechiométriques intégrant les protéines spécifiques de la matrice osseuse.

[0024] Des éléments ou matériaux peuvent être ajoutés afin d'organiser une macro-porosité comprise entre 50 et 600 micromètres dans la masse du ciment afin de faciliter les échanges ioniques, la vascularisation ou la capture de cellules souches ostéopoïétiques permettant par un effet ostéoconducteur la formation d'os.

[0025] Le liant hydraulique phosphocalcique sous forme de poudre (6) est constitué de préférence pour partie de phosphate bicalcique (BCP), de phosphate tricalcique (TCP), d'apatite carbonatée, d'hydroxyapatite (HA) non stoechiométrique, de carbonate de calcium, de sulfate semi hydraté de calcium, ou d'au moins deux de ces éléments.

[0026] La viscosité de la pâte de comblement selon l'invention est réduite et est rendue plus fluide (2) par un procédé utilisant un appareil vibratoire (3) afin de permettre le renfort, la séparation par fusion des tissus dentaires ou osseux (5) ou encore la stabilisation d'un implant (9) après durcissement in situ de ladite pâte.

[0027] La figure 1 représente une installation pour mettre en oeuvre le procédé de remplissage, selon l'invention, d'une cavité (4) dans un os (5). Dans cette cavité peut se trouver par exemple un implant (9) à fixer en place. Un appareil vibratoire (3) crée une série d'ondes vibratoires (V1, V2) le long d'un poussoir (31) qui transmet les vibrations au mélange qui est formé en mettant en suspension la phase solide (6, 7) dans le liquide réactif de prise (8) dans un introducteur (32). Ceci rend la pâte (1) fluide (2) et sous l'influence de la poussée (P) qui est créée par l'ensemble, l'appareil vibratoire (3) et poussoir (31) la pâte fluide s'écoule facilement dans la cavité (4) et autour de l'implant (9) qu'elle contribue à stabiliser après durcissement in situ.

[0028] Ainsi qu'on l'a indiqué ci-dessus, la pâte de comblement (1) est constituée d'un mélange de liant hydraulique phosphocalcique sous forme de poudre (6) et de grains d'hydroxyapatite (7), ou encore de fluoroapatite, à structure cristalline auquel est ajouté un liquide réactif initiateur de prise (8).

[0029] La figure 2 représente un autre mode de réalisation d'installation pour remplissage d'une cavité (4) dans un os (5) par la pâte de comblement (1) comprenant une poudre (6) et des granulés (7) mélangés dans un faible quantité de liquide réactif (8) dont la viscosité peut être réduite et rendue fluide (2) afin de permettre le remplissage de cavités (4) par un procédé vibratoire. Dans ce mode de réalisation l'appareil vibratoire (3, V1 et V2) est fixé directement sur l'introducteur (32) et le poussoir (31) exerce une pression (8) sur la pâte (1) à l'état fluide (2) pour l'injecter dans la cavité.

[0030] La figure 3 représente un mode de réalisation d'installation pour le remplissage d'une cavité d'un os (5), similaire à celui de la figure 1 à l'exception que le mouvement vibratoire (V1, V2) est transmis à un pous-

soir (31) en forme de vis d'Archimède dont la rotation (R) entraîne la pâte de comblement (1) dans l'introducteur (32) et ensuite vers la cavité (4). Dans ce cas l'appareil vibratoire incorpore un moteur permettant la rotation dudit poussoir en forme de vis d'Archimède.

[0031] Dans le mode de réalisation de la figure 4 on utilise un introducteur (32) courbe et un poussoir (31) flexible. Ce dernier transmet les vibrations (V1, V2) au mélange et son déplacement (P1 à P2) jusque dans l'os (5) facilite le remplissage de la cavité (4) même dans une position rétrograde.

[0032] L'invention a été décrite par des modes de réalisation préférés mais il est bien entendu que d'autres modifications peuvent être faites dans le cadre de l'invention qui n'est limitée que par les revendications.

Revendications

1. Pâte de comblement (1) bio-active comprenant une poudre (6) et des granulés (7) mélangés dans une faible quantité de liquide réactif (8) dont la viscosité peut être réduite et rendue fluide (2) par un appareil et procédé vibratoire (V1 et V2), afin de permettre le remplissage de cavités (4) ou d'espace, pour assurer le renfort, la réparation par fusion des tissus dentaires ou osseux (5), ou encore la stabilisation d'un implant (9), après durcissement in situ de ladite pâte (1), celle-ci présentant une composition physico-chimique permettant son durcissement en présence des fluides biologiques et reproduisant sensiblement la phase minérale de l'os afin de permettre son ostéo-intégration. 20
2. Pâte de comblement (1) bio-active selon la revendication 1 obtenue par le mélange d'un matériau bio-actif de synthèse comprenant un liant hydraulique phosphocalcique sous forme de poudre (6) et des grains d'hydroxyapatite (7), ou encore de fluoroapatite, à structure cristalline de préférence hexagonale stœchiométrique donc faiblement résorbables, de taille choisie entre 10 et 2000 microns selon les propriétés recherchées, dans un liquide réactif initiateur de prise (8) de préférence aqueux, de manière à former un ciment dont les propriétés mécaniques en compression sont renforcées, et maintenues pendant son assimilation par l'organisme, grâce à la présence desdits grains (7). 35
3. Pâte de comblement (1) bio-active selon les revendications 1 et 2 comprenant des grains d'hydroxyapatite (7), ou de fluoroapatite à structure cristalline de préférence hexagonale stœchiométrique, de taille choisie entre 10 et 2000 microns, constituant les éléments durs, faiblement résorbables composés de cristaux de préférence orientés de manière allongée sous forme par exemple d'aiguilles, pleines ou creuses, réalisant l'armature dudit ciment, 50

le choix du type d'aiguilles et/ou de leur diamètre permettant de réguler la vitesse de leur dissolution selon leur rapport masse/surface.

4. Pâte de comblement (1) bio-active selon les revendications 1 à 3 comprenant un liant hydraulique phosphocalcique sous forme de poudre (6) réalisé de préférence par assemblage de petits cristaux de 1 à 100 nanomètres, afin de faciliter la circulation du liquide réactif de prise pendant la phase de durcissement, puis la circulation des fluides biologiques pendant la phase de résorption permettant d'obtenir leur saturation déclenchant la précipitation d'apatites non stœchiométriques intégrant les protéines spécifiques de la matrice osseuse. 10
5. Pâte de comblement (1) bio-active selon les revendications 1 à 4 à laquelle peuvent être ajoutés des éléments ou matériaux permettant d'organiser une macro-porosité comprise entre 50 et 600 micromètres dans la masse du ciment afin de faciliter les échanges ioniques, la vascularisation ou la capture de cellules souches ostéopoïétiques permettant par un effet ostéoconducteur la formation d'os. 15
6. Pâte de comblement (1) bio-active selon les revendications 1 à 5 comprenant un liant hydraulique phosphocalcique sous forme de poudre (6) constitué de préférence pour partie de phosphate bicalcique (BCP), de phosphate tricalcique (TCP), d'apatite carbonatée, d'hydroxyapatite (HA) non stœchiométrique, de carbonate de calcium, de sulfate semihydraté de calcium, ou d'au moins deux de ces éléments. 20
7. Procédé d'introduction de la pâte de comblement bio-active des revendications 1 à 6 pour le remplissage de cavités (4) ou d'espaces pour assurer le renfort, la réparation par fusion des tissus dentaires ou osseux (5) ou la stabilisation d'un implant (9), après durcissement in situ de ladite pâte (1), ce procédé consistant à introduire la pâte par un effet vibratoire (V1 et V2) qui réduit la viscosité et rend la pâte plus fluide. 25
8. Installation pour la mise en oeuvre du procédé de la revendication 7 comprenant un appareil vibratoire (3) et éventuellement rotatoire créant des ondes vibratoires (V1, V2) transmettant les vibrations à un mélange formé en mettant en suspension une phase solide (6,7) dans le liquide réactif de prise (8) dans un introducteur (32) et comprenant un poussoir (31) pour faciliter l'introduction du mélange dans la cavité (4). 30
9. Installation selon la revendication 8, l'appareil vibratoire étant fixé au poussoir (31) créant une série d'ondes vibratoires qui transmet les vibrations au 35

mélange formé en mettant en suspension la phase solide (6,7) dans le liquide réactif de prise (8) dans un introducteur (32) rendant aussi la pâte (1) fluide (2) et sous l'influence de la poussée (P) qui est créée par l'ensemble, appareil vibratoire (37) et 5
poussoir (31) le pâte fluide s'écoule facilement dans la cavité (4).

10. Installation selon la revendication 8, l'appareil vibratoire (3) étant fixé directement à l'introducteur (32), 10
le poussoir exerçant une pression (P) sur la pâte (1) pour l'injecter dans la cavité (4).

11. Installation selon la revendication 9, le poussoir (31) étant flexible pour pouvoir introduire la pâte dans 15
un introducteur (32) ayant une forme courbée, le déplacement (P1 et P2) du poussoir jusqu'à dans l'os facilitant le remplissage de la cavité (4) même dans une position rétrograde.

20

12. Installation selon la revendication 9, le poussoir étant en forme de vis d'Archimède dont la rotation (R) entraîne la pâte dans l'introducteur (32) vers la 25
cavité (4). L'appareil vibratoire incorporant un moteur permettant la rotation dudit poussoir en forme de vis d'Archimède.

30

35

40

45

50

55

Figure 1

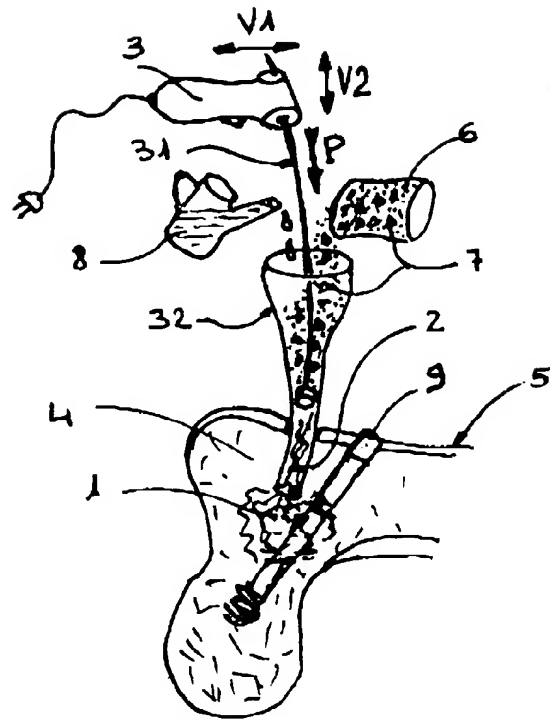


Figure 2

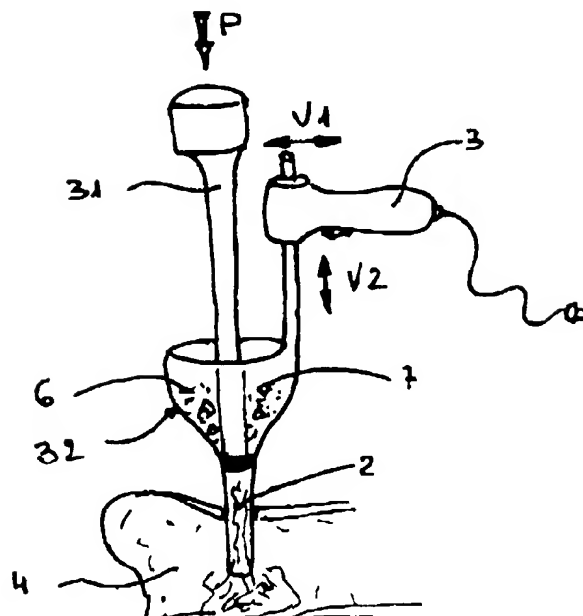


Figure 3

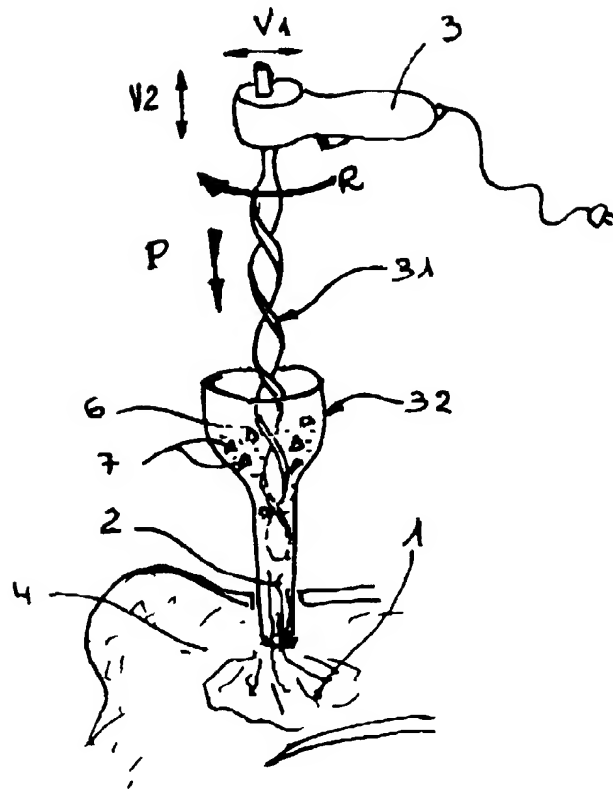
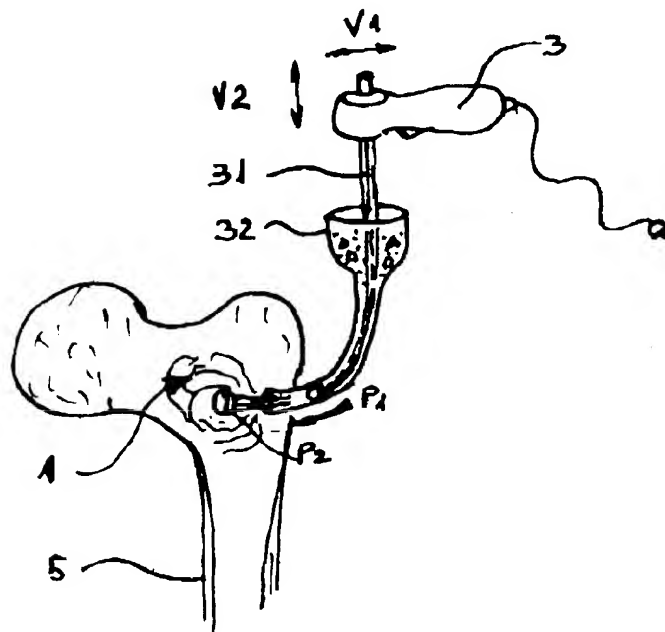


Figure 4





Office européen
des brevets

RAPPORT PARTIEL DE RECHERCHE EUROPEENNE

qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure,
comme le rapport de la recherche européenne

Numéro de la demande

EP 99 63 0053

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
X	US 5 605 713 A (BOLTONG MARIA G) 25 février 1997 (1997-02-25) * colonne 9, ligne 29 - colonne 10, ligne 3 * * tableaux 4,5 * * revendications 5-9 *	1-3,5-7	A61K6/033 A61L27/12
X	EP 0 445 951 A (PFIZER HOSPITAL PROD) 11 septembre 1991 (1991-09-11) * abrégé * * figures 2,4 *	8-10,12	
X	US 3 890 713 A (NIELSEN NILS VILLADSEN) 24 juin 1975 (1975-06-24) * abrégé *	8-10	
X	US 5 525 148 A (CHOW LAURENCE C ET AL) 11 juin 1996 (1996-06-11) * abrégé * * revendications 7,9,19,24,32 *	1-3,6,7	
-/--			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)
			A61L A61K A61C A61F
RECHERCHE INCOMPLETE			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet, ou une ou plusieurs revendications, ne sont pas conformes aux dispositions de la CBE au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée, ou seulement partiellement, au regard de ces revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet d'une recherche complète:</p> <p>Revendications ayant fait l'objet d'une recherche incomplète:</p> <p>Revendications n'ayant pas fait l'objet d'une recherche:</p> <p>Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>Bien que la revendication 7 concerne une méthode de traitement du corps humain/animal (Article 52(4) CEB), la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.</p>			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
LA HAYE		5 novembre 1999	Muñoz, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : antérie-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>..... & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 03/82 (P0408)



Office européen
des brevets

**RAPPORT PARTIEL
DE RECHERCHE EUROPEENNE**

Numero de la demande
EP 99 63 0053

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199115 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D22, AN 1991-107420 XP002121569 & JP 03 051051 A (MITSUBISHI MINING & CEMENT CO), 5 mars 1991 (1991-03-05) * abrégé *	1-3, 6, 7	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)

EPO FORM 1608 03.92 (P04C11)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 99 63 0053

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

05-11-1999

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5605713 A	25-02-1997	ES 2040626 B	16-05-1994
		EP 0543765 A	26-05-1993
		JP 7206489 A	08-08-1995
EP 0445951 A	11-09-1991	US 5071040 A	10-12-1991
		AT 121313 T	15-05-1995
		AU 627400 B	20-08-1992
		AU 7276791 A	19-09-1991
		DE 69108965 D	24-05-1995
		DE 69108965 T	24-08-1995
		DK 445951 T	26-06-1995
		ES 2071210 T	16-06-1995
		JP 1983844 C	25-10-1995
		JP 4220259 A	11-08-1992
		JP 7000099 B	11-01-1995
US 3890713 A	24-06-1975	GB 1448440 A	08-09-1976
		AU 6100873 A	10-04-1975
		BE 805368 A	16-01-1974
		DE 2348603 A	11-04-1974
		DK 138160 B	24-07-1978
		ES 419283 A	01-03-1976
		FR 2199965 A	19-04-1974
		IT 998653 B	20-02-1976
		JP 49094188 A	06-09-1974
		NL 7313239 A	29-03-1974
US 5525148 A	11-06-1996	CA 2172538 A	30-03-1995
		DE 721320 T	10-04-1997
		EP 0721320 A	17-07-1996
		ES 2099687 T	01-06-1997
		GR 97300020 T	30-07-1997
		JP 10504467 T	06-05-1998
		WO 9508319 A	30-03-1995
JP 3051051 A	05-03-1991	US 5954867 A	21-09-1999
		AUCUN	

EPO FORM P0400

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82